ACADEMIE DE PARIS - UNIVERSITE PARIS SUD - UER KREMLIN BICETRE

ANNEE 1973 N°

THESE

37

Pour le Doctorat en Médecine

Diplome d'ETAT

Présentée et soutenue publiquement

par BAUDIN Serge, né le 24.4.48

TITRE

GLOMERULONEPHRITES A DEPOTS LINEAIRES

. A PROPOS D'UNE OBSERVATION .

Président Professeur BOUVIER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548019_0015

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUVIER,

qui nous a fait le grand honneur de bien vouloir présider cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE FRIES

qui depuis bientôt trois ans guide avec bienveillance nos pas dans la découverte de la Néphrologie et de l'Hémodialyse; qu'il reçoive ici l'assurance de notre profond respect et de notre entière gratitude .

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERONIADE

dont l'amitié et les conseils nous furent précieux.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INTRODUCTION

Nous avons pu observer, à l'hôpital Paul BROUSSE dans l'unité de Néphrologie dirigée par le Professeur agrégé D. FRIES, et suivre pendant 18 mois un cas de glomérulonéphrite subaigüe extracapillaire . Plusieurs points de cette observation sont extrèmement interessants :

- -Il s'agit d'une glomérulonéphrite à dépôt linéaire d'IgG sur la membrane basale glomérulaire (MBG), en dehors d'un syndrome de GOODPASTURE .Ce Type de glomérulopathie est très rare en France et donc donc d'autonomie discutée ;
- -nous avons pu mettre en évidence par différentes méthodes l'existence d'une immunité antimembrane basale glomérulaire ;
- -la survenue de cette glomérulonéphrite au décours d'un accident allergique, soulève le difficile problème de l'étiologie de cette affection ;
- -enfin l'évolution satisfaisante de ce cas en quelques mois, confirmée 18 mois plus tard, et tout à fait inhabituelle dans ce type d'affection, nous amène à discuter le rôle du traitement anticoagulant qui a été institué .

Nous vous proposons d'étudier cette observation selon le plan suivant :

- -Glomérulonéphrites immunologiques expérimentales .
- -Méthodes d'étude de l'immunité anti membrane basale glomérulaire .
- -Aspects cliniques des glomérulonéphrites humaines par anticorps anti MBG .
- -Rôle de ces anticorps dans la pathogénie de ces glomérulonéphrites .
- -Notre observation .
- -Discussion du diagnostic, de l'étiologie, de l'évolution et du traitement .
- -Quelques références bibliographiques .

LES GLOMERULONEPHRITES EXPERIMENTALES

DIXON (1,2) distingue deux types de néphropathies glomérulaires-celles provoquées par le dépôt sur le filtre glomérulaire de complèxes antigènes-anticorps, et celles provoquées par des anticorps anti membrane basale glomérulaire -que nous allons voir successivement .

I- Les glomérulonéphrites par anticorps anti MBG

On peut les classer en deux groupes :

-celui où l'anticorps provient d'un autre animal dont le sérum a été rendu néphrotoxique, type néphrite de MASUGI ;

-celui où l'animal est directement immunisé par des antigènes rénaux auxquels il répond en fabricant ses propres anticorps .

1) Les glomérulonéphrites par sérum néphrotoxique ont été les premières étudiées. Dès 1900, LINDEMANN (3)rapporta l'observation d'une néphrite provoquée phez le lapin par injection d'un sérum de cobaye immunisé par des extraits de rein de lapin .Mais c'est MASUGI qui fournit 30 ans plus tardla meilleur description clinique et anatomo-pathologique (4).Depuis,de nombreux auteurs ont étudié ce type de néphropathies. Différentes espèces animales ont été utilisées, surtout le rat, avec un sérum néphrotoxique (SNT) obtenu chez le lapin ou le canard, mais aussi le lapin, avec SNT de canard,ou même de chien. Chez toutes ces espèces, à condition d'employer une dose suffisante de SNT, la glomérulonéphrite induite évolue en deux phases hétérologue et autologue .

La phase hétérologue débute dès que les anticorps hétérologues anti MBG apportés par le SNT se sont fixés sur le MBG,c'est à dire, dans les 15mn qui suivent l'injection. Les anticorps se fixent en position endomembraneuse, et il en faut une grande quantité :de 150 à 200 mcg, pour qu'apparaisse une protéinurie et des altérations glomérulaires notables .Les anticorps ne disparaissent qu'en deux à trois semaines .

Mais dès le 7° jour, la phase autologue va venir auto-entretenir la glomérulonéphrite .EN effet, l'animal fabrique des anticorps dirigés contre les anticorps etrangers et qui viennent donc, eux aussi, s(appliquer sur la membrane base glomérulaire. Cliniquement, la glomérulonéphrite va alors entrainer rapidement insuffisance rénale, protéinurie, hypertension et syndrome néphrotique.Apparaissent aussi des manifestations pulmonaires, fait très interressant pour la compréhension du syndrome de GOODSPASTURE.

En immunofluorescence, on note un dépôt linéaire d'IgG sur la MBG pendant la phase hétérologue, alors que rapidement ces dépôts deviennent granuleux pendant la phase autologue (5).

2) Les néphrites par autoimmunité anti MBG n'ont été étudiées qu'à partir de 1962, après la publication de STEBLAY (6) .Ilest d'ailleurs curieux de constater que pendant une trentaine d'années d'étude sur le modèle de MASUGI, personne n'ait cherché a étudier ce qui se passait chez l'animal fournisseur de sérum .

L'animal utilisé par STOBLAY est le mouton .Celui-ci recoit des extrait traits de membrane basale homologue ou hétérologue, associés à l'adjuvant de FREUND. Le mouton développe dans les 30 à90 jours après l'injection une glomérulonéphritesgrave évoluant vers la mort. L'examen des reins montre une glomérulonéphrite de type prolifératif avec croissants épithéliaux, et en immunofluorescence un dépôt linéaire d'IgG et de complément le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires .

Ultérieurement ,d'autres animaux furent utilisés, en particulier le lapin (7). Surtout ,outre les extraits de glomérules, divers antigènes de membrane basale ont été employés avec succès .Notons particulièrement les extraits de membrane basale pulmonaire, et les antigènes solubles de membrane basale extraits de l'urine normale (8).

II- Les glomérulonéphrites expérimentales par dépôt de complexes antigènes-anticorps .

Elles retiendront moins notre attention, car elles ne correspondent pas au type de notre observation .

C'est à propos de la maladie aigüe du sérum que naquit l'hypothèse de néphrites provoquées par le trappage au niveau des glomérules de complexes antigènes-anticorps circulants (9).Une seule injection d'une protéine hétérologue, donnée en quantité suffisante et restant suffisamment dans la circulation, induitechez la plupart des espèces l'apparition d'une glomérulonéphrite aigüe avec protéinurie et insuffisance rénale fonctionnelle .Il s'agit histologiquement d'une glomérulonéphrite aigüe proliférative avec épaississement de la membrane basale. L'immunofluorescence y met en évidence des dépôts fins, granuleux, discontinus, plaqués sur la membrane basale .L'évolution de cette glomérulonéphrite est rapidement favorable .

L'injection quotidienne de faibles quantités de protéines hétérologues permet d'induire une glomérulonéphrite d'évolution chronique (10).

Un modèle plus complexe de glomérulonéphrite par dépôt d'immuns-complexes est celui de HEYMANN, dans lequel l'hôte fournit à la fois l'antigène et l'anticorps (11).L'injection chez le rat d'extrait de rein entier,en faible quantité, détermine chez cet animal la formation d'anticorps qui vont réagir avec des antigènes endogènes circulants, identiques aux antigènes injectés ou

présentant des réactions croisées . Les complexes qui en résultentvont se déposer sur la membrane basale ,et provoquer une glomérulonéphrite membraneuse ,où l'immunofluorescence retrouve là encore un dépôt de type granuleux . Ce modèle expérimentale suggère que, par le truchement de réactions croisées ,des antigènes exogènes pourraient susciter la formation d'anticorps capables de réagir avec l'un des nombreux autoantigènes circulants .

Un autre modèle interessant est celui des souris MLR de lignées noire et blanche (12) .Ces souris développent spontanément, peut-être à la suite d'une infection virale (1) ,une maladie qui présente une étroite ressemblance avec le lupus érythémateux humain ,avec anticorps antinucléaires et glomérulonéphrite .L'immunofluorescence montre la présence de dépôts de complexes ,formés d'antigène nucléaire, d'anticorps antinucléaire et de complément .

METHODES D'ETUDE DE L'IMMUNITE ANTI MBG

Les méthodes utilisées pour étudier l'immunité anti MBG sont nombreuses et surtout varient selon les auteurs, ce qui rend difficile la comparaison des résultats obtenus, en particulier en ce qui concerne la fréquence des réponses positives de part et d'autre de l'Atlantique .

De plus, pour une même méthode, la nature et le degré de purification de l'antigène utilisé importe beaucoup. Nous verrons donc successivement : la structure antigénique de la membrane base glomérulaire et les différentes méthodes d'étude utilisées .

I- Structure biochimique et antigénique de la MBG .

L'étude de la structure antigénique de la MBG suppose plusieurs étapes successives .

-L'isolement des glomérules est réalisé par passage sur des tamis calibrés , suivi d'une destuction des cellules glomérulaires par sonication .

-La MBG est ensuite solubilisée ~~a-suscité~~ par digestion enzymatique ou par la chaleur .

-L'analyse biochimique de cette MBG solubilisée a suscité de nombreux travaux tant pour la membrane base normale (62 réf. in 13) que pour la membrane pathologique (29 réf. in 14).Schématiquement la MBG est composée essentiellement de glycoprotéines. La fraction glucidique représente environ 10% ,formée de deux chaines ogibosaccharidiques .

-Parmi ces constituants biochimiques, plusieurs groupes antigéniques ont été mis en évidence, variables selon le type de fractionnement. Ainsi ,aprés séparation des deux chaines ogibosaccharidiques et étude de leur pouvoir antigénique par le test de migration leucocytaire, seul le glycopeptide contenant du glucose et du galactose se révèle antigénique (15). Certains de ces antigénes sont solubles, naturellement, comme le montre la découverte(16) dans l'urine normale de matériel antigénique appartenant à la MBG .

-Les antigènes de la MBG ne sont pas absolument spécifiques .Ils représentent des déterminants communs avec les antigènes d'autres organes: poumon, placenta, mais aussi coeur, foie, intestin, muscles(5), et également avec la membrane basale tubulaire (17,18) .Il a aussi été montré qu'il existe des déterminants communs entre les antigènes glomérulaires et les antigènes des membranes de streptocoques ,essentiellement A 12 (19). Ces antistreptococciques peuvent d'ailleurs, après solubilisation et injection au lapin ,produire une glomérulonéphrite .

II- Méthodes cliniques d'étude de l'immunité anti MBG .

Elles peuvent être distinguées en trois groupre, selon qu'elles étudient le dépôt d'anticorps sur la MBG (immunofluorescence), qu'elles recherchent des anticorps circulants ou qu'elles étudient l'immunité cellulaire .

1) Méthodesutilisant l'immunofluorescence (IF). L'immunofluorescence a été décrite en 1950 par COONS et KAPLAN .Son principe est simple, mais le contrôle de la spécificité de la technique doit être rigoureux (20). Notons , en particulier, la nécessité de vérifier la spécificité des antisérums utilisés .Signalons aussi le faible pouvoir de résolution microscopique de la méthode qui peut ,dans certains cas, empêcher la détermination exacte du type ou de la topographie d'un dépôt. Il peut alors être nécessaire de recourir au marquage par la péroxydase et à l'examen des coupes ainsi obtenues en microscopie electronique (21) .

Les dépôts observés au cours des glomérulonéphrites par anticorps anti MBG se caractérisent par leur aspect linéaire et leur nature immunochimique double :IgG ,complément C3 .Mais chacune de ces caractéristiques amènent plusieurs remarques .

Certains auteurs (20,22) insistent à juste titre sur les critères de linéarité .Du fait du manque de résolution optique, certains dépôts exta -membraneux de complexes peuvent donner des aspects trompeusement linéaires(23). Deplus ces dépôts peuvent manquer dans des cas indéniables de glomérulonéphrite par anticorps antiMBG (20,22,24).La composition immunovchimique des dépôts est aussi à discuter .Eneffet ,alors que pour certains la présence de complément est indispensable pour accepter la responsabilité pathogénique des anticorps anti MBG(20), pour les auteurs Américains elle n'est pas nécessaire (24).

Dans ces dépôts linéaires on trouve aussi ,dans certains cas ,associés à l'IgG, de l'IgM et de l'IgA et de la fibrine (24,25).

L'immunofluorescence peut être utilisée directement ou indirectement :

Directe, elle cherche à visualiser les dépôts dans les coupes de rein malade .

Indirecte, elle permet d'étudier l'affinité des anticorps anti MBG circulants ou élues du rein pathologique en milieu acide , pour une coupe de rein normal (24,26).

2) Méthoues de détection des anticorps anti MBG circulants .Plusieurs techniques ont été utilisées dans le bût de détecter les anticorps anti MBG

sériques. Certaines sont sensibles mais peut spécifiques ,telle l'agglutination de particules de latex ou de collodion recouvertes d'antigènes de rein non purifiés .

L'hémagglutinatiàn passive a été utilisée par [illegible] et coll.(18) qui ont employé des hématies de mouton recouvertes d'antigènes de la MBG .La spécificité de la réaction est contrôlée par des hématies de mouton porteuses de substances témoins (par exemple sérum albumine). Les titres d'hémagglutination n'ayant que peut de valeur ,l'épreuve a été complétée par un test d'inhibition de l'hémagglutination passive en présence d'antigènes MBG solubles, permettent d'apprécier l'affinité des anticorps circulants anti MBG .

Nous avons déja cité la recherche d'anticorps sériques , qui, par transfert sur une coupe de rein normal suivi d'une étude en IF (24).

Il faut signaler aussi les méthodes autoradiographiques (27) associant immunoprécipitation et marquage des antigènes par l'iode 131.

3) Méthodes étudiant l'immunité cellulaire .Les tests utilisés sont essentiellement l'inhibition de la migration leucocytaire et le test des rosettes Deux techniques sont employées pour étudier la migration leucocytaire .

L'une (28) est en deux temps .Elle consiste à étudier l'inhibition de la migration de macrophages de cobayes en présence d'un surnageant d'une culture des lymphocytes des malades en présende de l'antigène ,mettant ainsi en évidence la formation par les lymphocytes d'un facteur inhibant .

L'autre (18,28) se réalise en un temps.Elle consiste à incuber directement les leucocytes périfériques avec l'antigène dans un tube capillaire .

La signification immunologique de ce test n'est pas tout à fait connue, mais il semble toutefois qu'elle concerne l'hypersensibilité retardée (30).

La posivité de ce test est bien prouvée dans les glomérulonéphrites avec dépôts linéaires (28,18).Mais il peut aussi être positif en cas de néphropathie avec complexes antigènes-anticorps ou avec lésions vasculaires majeures (18) .

Le test des rosettes consiste en la mise en présence de lymphocytes des malades avec des hématies de mouton porteuses d'antigènes MBG. Il semble spécifique (18) mais sa signification n'est pas très bien connue .

Au total, de grandes différences apparaissent dans les méthodes de recherche de l'immunité anti MBG chez les différents auteurs. Ainsi, alors que

l'équipe de DIXON (24) utilise essentiellement l'IF directe et indirecte, MANIEU etcoll. (18) proposent un autre mode d'approche, faisant appel sucessivement à un test d'inhibition de la migration leucocytaire, jugé le plus important, puis à une hémagglutination passive détectant la présence d'aticorps anti MBG sériques, et enfin à une appréciation de l'affinité de ces anticorps sériques pour la membrane basale par le test d'inhibition de l'hémagglutination passive .

ASPECT CLINIQUE DES GLOMERULONEPHRITES HUMAINES PAR ANTICORPS ANTI MBG .

I- Le syndrome de GOODPASTURE

Le syndrome de GOODPASTURE est le type même de ces glomérulonéphrites Son autonomie clinique est admise par tous les auteurs .Ce syndrome, décrit en 1919 par GOODPASTURE (21) est associant une glomérulonéphrite à une atteinte pulmonaire hémorragique ,est une affection rare : guère plus de cent cas ont été décrits depuis 1919 (Revue générale in 3). C.E. WILSON (34) donne une fréquence de 2 à 3% des glomérulonéphrites (sa liste comprend 22 "GOODPASTURE" sur 900 malades ,mais d'après l'auteur lui-même ,il faut minorer ces chiffres du fait du type de recrutement).MAHIEU (18) trouve 1 "GOODPASTURE" sur 130 glomérulopathies .BERGER ne trouve que 2 "GOODPASTURE" sur 496 coupes étudiées (33) alors que BARNETT (25) n'en dénombre aucun sur 539 biopsies .Enfin, MACCO LUSKEY (22) et MACINTOSH (34) ne rapporte que 2 cas sur 340 biopsies. Quoique il en soit , il s'agit en général d'hommes jeunes ,mais la maladie peut survenir aussi à tout âge et chez la femme .On ne retrouve pas de facteur héréditaire net ,sauf dans certains cas isolés (35,peut être un cas de "24").

La pneumopathie est en général révélatrice ,entrainant des hémoptysies souvent itiratives .L'examen radiologique au décours d'une hémoptysie montre des infiltras bilatéraux avec aspect pommelé ou finement réticulé, mais respectant bases et sommets .

L'atteinte rénale peut perfois précéder les manifestations pulmonaires (32) .Elle se traduit par une insuffisance rénale sévère ,évoluant rapidement vers une évolution irréversible , sans hypertension artérielle .

La biopsie rénale montre une glomerulonéphrite nécrotique diffuse ou surtout segmentaire et focale ,avec des croissants hépithéliaux ,et en générale sans lésion vasculaire .

Au niveau des poumons ,les examens histologiques qui ont pu être pratiqués retrouvent un oedème et des hémorragies intraalvéolaires ,riches en macrophage .Dans le rein et le poumon la microscopie électronique met en évidence des dépôts sur les membranes basales .

L'étude des syndromes de GOODPASTURE sur le plan immunologique est très complète .Dès 1965, la présence de dépôts linéaires d'IgG et de complément le long de la membrane basale glomérulaire a été démontrée par l'immunofluorescence (36), retrouvée ensuite par tous les autuers .

Il faut noter cependant que le complément peut manquer(26,18), ou même que le dépôt peut être absent (33).

Tous les tests décrits au chapitre précédents sonts positifs(37). La

possibilité toujours démontrée(38) de transférer sur une coupe de rein normal les dépôts d'IgG à partir du sérum du malade, témoigne de la grande affinité pour la membrane basale des anticorps anti MBG circulants (34).

On retrouve également un dépôt d'IgG au niveau de la membrane basale des alvéoles pulmonaires .

Le diagnostic différentiel du syndrome de GOODPASTURE peut être difficile, car d'autres cadres pathologiques peuvent associer glomérulonéphrite et pneumopathie hémoptoique. Citons la périartérite noueuse et les autres angéites nécrosantes, glomérulonéphrite aigüe avec manifestations pulmonaires hypertensives, hémosidérose pulmonaire, idiopathique bien qu'il ne soit pas exclu que cette dernière maladie et le syndrome de GOODPASTURE ne soient que des formes cliniques d'une même maladie .

L'évolution du syndrome de GOODPASTURE est très souvent défavorable spontanément, bien que des formes évoluant vers la stabilisation ou la guérison aient été décrites .

II- Les glomérulonéphrites par anticorps anti membrane basale glomérulaire sans syndrome de GOODPASTURE .

Les glomérulonéphrites par anticorps anti membrane basale glomérulaire sans syndrome de GOODpasture sont beaucoup plus discutées. Tout dépend, en effet, du critère diagnostique que l'on admet et de la rigueur que l'on exige dans la recherche clinique de ce critère. Ainsi, si l'on admet comme critère le dépôt linéaire en immunofluorescence, les glomérulonéphrites par anticorps anti MBG groupent aux Etats-Unis, outre les syndromes de GOODPASTURE, environ 2 % des glomérulonéphrites (24), ce qui est loin de la fréquence prévue initialement par LERNER (39). En Europe, BERGER ne trouve aucun dépôt linéaire sur 416 (13) ainsi que LARIETY sur 589 (25). Et LACIEU ne retrouve qu'un dépôt linéaire sans GOODPASTURE sur 130 glomérulonéphrites (18).

Cette différente de fréquence selon la rive de l'Atlantique est due en partie à une différence de méthodologie, le dépôt linéaire n'étant accepté en France qu'avec réticence, mais peut aussi être liée à une répartition géographique différebte .

Quoi qu'il en soit, il est plus logique en France de ne pas trop attendre du dépôt linéaire en immunofluorescence, et d'attacher une importance aux autres tests, en particulier l'inhibition de l'hémagglutination passive et l'inhibition de la migration leucocytaire (18,37).

Un point moins discuté est le type anatomo-clinique de ces glomérulonéphrites .Il s'agit ,en générale,de glomérulonéphrites prolifératives, endo ou extra capillaires .

Des dépôts linéaires d'immunoglobulines ont été décrits aussi dans d'autres néphropathies, mais on doit les éliminer du cadre étudié . Il s'agit :

-du diabète, où, en fait, il s'agit vraisemblablement d'une fixation non immune dans des parois capillaires modifiées car le sérum albumine s'y fixe aussi nettement (25) ;

-du lupus erythémateux (40), où l'on peut voir de tels aspects alors que la fonction rénale est normale et le rein histologiquement normal .Le dépôt est alors d'intensité modérée,le complément très souvent absent. La responsabilité d'un anticorps anti collagène non cytotoxique a été évoquée (41) ;

-dans le même ordre d'idée, on retrouve souvent une immunité anti MBG dans les néphropathies avec lésions vasculaires majeures (18) où l'on peut alors évoquer raisonnablement une formation d'anticorps à la suite de lastimulation par des antigènes rénaux normalement cachés mais révélés par les lésions vasculaires et nécrotiques .

3 Un cas très particulier est celui des glomérulonéphrites avec immunité anti MBG apparaissant après une transplantation .Si dans la plupart des cas il s'agit d'une récidive sur le greffon de la glomérulonéphrite avec ou sans syndrome de GOODPASTURE qui avait conduit à la transplantation(24, 42), il a été décrit quelques cas où l'on peut soulever l'hypothèse d'une glomérulonéphrite par anticorps anti MBG "de novo" (43,44).

RÔLE DES ANTICORPS ANTI MBG DANS LA PATHOGENIE DES GLOMERULONEPHRITES

I - Responsabilité des anticorps anti MBG

La néphrite expérimentale par sérum néphrotoxique type MASUGI a démontré le pouvoir qu'ont les anticorps anti MBG exogène de créer une glomérulonéphrite. Mais c'est le modèle de STEBLAY qui suggéra que des anticorps anti MBG produits par le sujet lui-même sont capables de réagir avec ses propres glomérules. La démonstration de cette hypothèse est apportée par la possibilité de transfert passif de la maladie : l'injection du sérum de moutons atteints de glomérulonéphrites par anticorps anti MBG détermine chez les moutons normaux receveurs une maladie identique (45). Le même résultat est obtenu à partir d'éluats de parenchyme rénal de mouton glomérulonéphritique, ou bien encore chez le lapin (7).

Le transfert à partir de la glomérulonéphrite humaine a été démontré peu après, prouvant la responsabilité des anticorps anti MBG dans la pathogénie du syndrome de GOODPASTURE (39, 26) : en effet, les anticorps anti MBG sériques ou élués d'un malade atteint de syndrome de GOODPASTURE sont capables, après une seule injection, d'induire une glomérulonéphrite avec dépôt linéaire chez le singe (39, 26) ou même chez la souris.

Ceci est corroboré par l'apparition de récidive après transplantation chez les malades atteints de syndrome de "GOODPASTURE" (24, 26) bien que cette récidive puisse manquer (46). La récurrence du syndrome de GOODPASTURE après transplantation semble liée à la présence d'anticorps circulants anti MBG. Ainsi, C.B. Wilson (24) signale le cas d'un malade recevant le rein de son père alors que des anticorps circulants étaient détectés. Le greffon dut être retiré au bout d'un mois car une glomérulonéphrite par anticorps anti MBG était apparue. Un an plus tard, le malade ne présentant plus d'anticorps circulants détectables, une transplantation de rein de cadavre fut tentée, avec succés.

Si les anticorps anti MBG peuvent avec une quasi certitude être tenus pour responsables du syndrome de GOODPASTURE, leur rôle dans la genèse des glomérulonéphrites prolifératives subaiguës avec dépôts linéaires en IF est moins facilement admis en France (37), contrairement aux auteurs américains (39) du fait d'ailleurs de la différence de fréquences géographiques. Le transfert de ces glomérulonéphrites à des singes est possible, mais moins souvent que dans le cas du syndrome de GOODPASTURE (39).

La récurrence de ces glomérulonéphrites après transplantation a été démontrée dès 1961 (39), et souvent retrouvée depuis (23).

La discussion devient encore plus complexe dans le cas des glomérulonéphrites où une immunité anti MBG a été détectée mais où l'immunofluorescence ne retrouve pas de dépôt linéaire (37), mais au contraire des dépôts granuleux. la faible affinité et la faible spécifité des anticorps anti MBG ainsi détectés, le caractère granuleux des dépôts ne sont pas en faveur d'une action directe des anticorps sur la membrane basale, mais plûtot d'une action indirecte , par le biais de la formation de complexes avec des antigènes MBG circulants ou avec des antigènes croisés avec le MBG, comme le streptocoque (37).

Au total, malgré les divergences qui exixtent entre les différents auteurs, on peut admettre la responsabilité pathogénique du conflit entre la membrane basale et les anticorps anti MBG dans les cas suivants :

-syndrome de GOODPASTURE ;
-glomérulonéphrites prolifératives subaigües lorsque l'on peut mettre en évidence des dépôts linéaires d'IgG en immunofluorescence et l'existence d'anticorps anti MBG circulants ou élués, de haute affinité (48).

Il reste cependant deux points importants à éclaircir :quels sont les facteurs qui provoquent l'apparition d'anticorps anti MBG cytotoxiques, et quels sont les médiateurs par lesquels ces anticorps, fixés sur le MBG, déterminent une glomérulonéphrite ?

II- Stimulation antigénique déterminant l'apparition des anticorps anti MBG

Trois types d'hypothéses peuvent être avancées (24) :
-stimulation par un facteur exogène possédant des déterminants antigéniques commun avec la membrane basale glomérulaire ;
-altération d'autoantigènes par un facteur exogène infectieux ou chronique entrainant unre rupture de la tolérance immunitaire vis à vis de ces autoantigènes ;
-altération de l'intégrité anatomique du poumon ,exposant les antigènes de la membrane basale normalement cachés et donc non connus par le système immunitaire .

Ces hypothèses sont spéculatives et ne sont appuyées que par quelques faits.

La première hypothèse a été étayée en 1964, par BENOIT (47) qui avait relevé plusieurs cas de GOODPASTURE au cours d'une épidémie d'influenza ; la possibilité de réaction croisée entre le MBG et le virus A 2 a été évoqué à nouveau récemment (48) .

L'association avec une infection streptococcique est très souvent retrouvée dans les glomérulonéphrites ,mais il s'agit en général de dépôts de complexes antigènes-anticorps. Nous avons vu qu'il existe des déterminants anti

géniques communs à la membrane basale glomérulaire et à certaines souches de streptocoques, en particulier, A 12. Mais on retrouve pas d'immunité anti-streptococcique dans les syndromes de GOODPASTURE (49). Par contre, une telle immunité est bien mise en évidence par inhibition de la migration leucocytaire dans les glomérulonéphrites prolifératives avec anticorps anti M.B (49,50). La signification de cette constatation est encore inconnue .

La deuxième hypothèse peut être évoquée dans les glomérulonéphrites survenant après intoxication chronique par les solvants hydrocarbonés (51).

En faveur de la troisième hypothèse, plaident l'antigénicité croisée entre les membranes basales pulmonaire et glomérulaire, ainsi que la fréquence avec laquelle on retrouve des antécédents d'affections pulmonaires chez les malades atteints de glomérulonéphrites par anticorps anti MBG (14). En effet, il est difficile de dire s'il s'agit, dans le cas des syndromes de GOODPASTURE de prodromes des manifestations pulmonaires ou d'une affection peut être causale .

Une quatrième hypothèse, très intéressante, peut aussi être envisagée, mettant en cause cet fois, une source antigénique endogène. Il semble que toutes les membranes basales de l'organisme sont métabolisées et que leurs métabolites pénètrent dans la circulation et sont excrétés par les urines .Comme nous l'avons vu précédemment, ces antigènes solubles de membrane basale extraits de l'urine de lapins normaux sont capables de susciter la formation d'anticorps antimembrane basale et de glomérulonéphrites (18), et ceci même chez le lapin dont l'urine a servi pour la préparation de l'antigène .

III- Mécanismes médiateurs .

Ils sont encore mal connus. La fixation de complément sur la membrane basale et l'afflux de polynucléaire semblent essentiels, mais d'autres facteurs comme le dépôt de fibrine, dur lequel nous reviendrons, peuvent jouer un rôle. La participation du complément est objectivée par la fixation de la fraction C 3 du complément sur la MBG, et par la diminution de l'activité complémentaire sérique .Le complément joue un rôle fondamental dans le cadre du déclenchement de la glomérulonéphrite. Dans les modèles expérimentaux par sérum néphrotoxique, on peut prévenir totalement ou partiellement l'apparition de la glomérulonéphrite, soit en fragmentant par la pepsine les anticorps néphrotoxiques ce qui leur retire leur capacité de fixer le complément (5), soit en décomplémentant l'animal receveur par l'action d'anticorps anticompléments, ou de particules de zymosan par exemple (5).

Cependant, dans certaines glomérulonéphrites humaines (25 % selon 24) on ne retrouve pas de complément fixé .Ceci est à rapprocher des glomérulonéphrites expérimentales induites par un sérum néphrotoxique obtenu chez le canard, car les anticorps de canard ne fixent pas le complément de mammifère (52) .On pourrait alors expliquer l'action de ces anticorps, malgré l'absence de complément, par un plus grand nombre de sites antigéniques mis en jeu (53) .

Les polynucléaires s'accumulent expérimentalement dans les glomérules dans les heures qui suivent l'injection d'un sérum néphrotoxique .Cet afflux de polynucléaires est sans doute lié à la fixation sur sur le glomérule des fractions $C_3C_5E_6C_7$ du complément ,dont on connait l'activité chémotactique sur les polynucléaires (54) .

Le mode d'action précis des polynucléaires n'est pas absolument déterminé .L'absence de granulation constatée dans les polynucléaires infiltrant le glomérule peut indiquer que ceux-ci ont libéré leurs enzymes ,dégradant ainsi la membrane basale glomérulaire (54,55).

OBSERVATION

Mme M. Yvonne est née en 1908 dans le Tarn .

Parmi ses antécédents, on peut noter une hypertension modérée (diastolique à 100 mmHg) apparue il y a une vingtaine d'année et traitée par des drogues mineures ([illegible], [illegible]) ,un diabète gras peu intense découvert en 1970 à l'occasion de malaises et traité par GLUCIDORAL, enfin et surtout un "terrain allergique" très net, avec oèdèmes de QUINCKE déclenchés par la prise d'antalgiques contenant de l'acide acetyl-salicylique ,du pyramidon ou de l'amidopyrine .

Mme M. a été caissière jusqu'à cinquante ans, avec un mode de vie très calme .A part sa mère décédée par insuffisance rénale ,on ne retrouve aucune histoire familiale de diabète, d'hypertension ou d'affection rénale .

En Décembre 1970,apparition d'un syndrome grippal banal, traité par CALMLUQUINE (Quinine, paracétamol et codéine) et peut-être aspirine . Ces médicaments seront rapidement arrêtés, car apparaissent des manifestations allergiques importantes avec urticaire généralisé, stomatite et dyspnée asthmatiforme, regressant rapidement sous corticoîdes .

En Janvier 1971,apparait une éruption cutanée erythémato-squameuse débutant au niveau des deux joues, puis s"étendant à tout le corps, entrainant chute de cheveux, chute des ongles .La malade sera alors hospitalisée plusieurs mois dans les services de Dermatologie de l'Hôpital d'Orléans. Deux biopsies cutanées sont pratiquées (tableau 1) .La seconde permet de porter le diagnostic de psoriasis, avec quelques zones pustuleuses (psoriasis de KOGOJ). L'éruption disparaitra en plusieurs mois sous traitement cotticoîde (CELESTODERME) .

En Février-Mars 1971, la made étant toujours hospitalisée à Orléans ,apparait une hématurie microscopique (25000 hématies/minute) isolée: l'urée sanguine est à 0,30 g/l, il n'ya pas de protéinurie, l'urographie intraveineuse est normale .Le fond d'oeil montre un stade II hypertensif, sans rétinopathie diabétique .L'association de cette hématurie à un amaigrissement important, une vitesse de sédimentation élevée (95 mm à la première heure), des arthralgies et myalgies fugaces, fait pratiquer une biopsie musculaire, qui ne montrera pas de signed de collagénose (Tableau 1). On ne retrouve pas de cellules LE dans le sang ,ni d'anticorps antinucléaire.

En Août 1971, après un mois passé en maison de repos, et alors que tous les troubles (éruption, élévation de la V.S) avaient disparu, apparait une hématurie macroscopique nécessitant une nouvelle hospitalisation à Orléans .Une cytoscopie (Dr SCLER) ne montre aucune lésion urologique .

En Octobre 1971, l'hématurie macroscopique reprend, accompagnée de vomissements. Après un bref séjour à l'hôpital d'Orléans où l'on découvre une urée sanguine à 1,90 g/l, la malade est hospitalisée à l'Hôpital Paul BROUSSE .Le tableau clinique et biologique est résumé sur le tableau 2 .

Le diagnostic de glomérulonéphrite aigüe sub extracapillaire est évoqué. Il est confirmé par la ponction biopsie rénale (Pr BERGER) qui montre une glomérulonéphrite focale avec prolifération extracapillaire (croissant épithéliaux avec dépôt de fibrine).

L'étude des coupes en immunofluorescence montre l'existence de dépôts linéaires d'IgG sur toutes les membranes basales glomérulaires .

L'étude immunologique de ce cas a été assez complète .Elle est résumée sur le tableau 3 .

L'évolution a pu être suivie sur un an et demi .Le caractère Extracapillaire de la prolifération a fait instituer un traitement anticoagulant . La dose de 0,1 ml de CALCIPARINE sous-cutanée deux fois par jour s'est avérée suffisante pour obtenir une diminution valable du temps de HOWELL, et a été poursuivie de Novembre 1971 à Mars 1972 .

Contrairement au pronostic peu favorable porté au départ , l'évolution s'est faite vers une amélioration notable des fonctions rénales ,comme le montre le tableau 4 .Des ponctions-biopsies rénales ont été pratiquées en Mai 1972 et en Avril 1973, retrouvant sur le plan histologique la même évolution favorable (tableau 5) .

BIOPSIES (ORLEANS)

BIOPSIE CUTANEE N°I

Lésions histologiques très discrètes :quelques infiltrats lymphocytaires et fibroblastiques autour des capillaires et autour des appareils glandulaires et pilaires. le diagnostic de réticulose ne parait pas devoir être retenu.

BIOPSIES CUTANEE N°2

Psoriasis, avec en certains points pustulose de KOGOJ.
KOGOJ : Psoriasis pustuleux qui peut être vu dans l'impétigo herpètiforme, la dermatite de HALLOPEAU le syndrome de FIESSINGER LEROY REITER, et dans les candidoses.

BIOPSIE MUSCULAIRE

Fragment de petite taille. Calibre général des fibres conservé, sans altération de la striation ni du cytoplasme. Tissu interstitiel normal. Artérioles de morphologie normale.

TABLEAU N° II

SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES A L'ENTREE DANS LE SERVICE

SIGNES CLINIQUES

Hématurie macroscopique
PA I60/II0
Vomissements
Pas d'oedême
FO stade II
Examen cardiologique normal
Examen respiratoire :
Aucun signe clinique ni radiologique

SIGNES BIOLOGIQUES

Urée sanguine I.85 g/l
Créatininémie 97 mg/l
Hématocrite 34 %
Numération GR 3.8M/mm^3
GB 7000 /mm^3
Formule poly. 65 %
éosi. 5 à I0 %
Lipides totaux 4.4 g/l
Protides totaux 73 g/l
album. 5I %
alpha I: 5 %
alpha II: I2 %
béta : I5 %
gamma : I7 %
Recherche de cellule LE négative
Urée urinaire 7 g/24 h
Diurèse: normale
Protéinurie 2.6 g/24 h
Recherche de PDF urinaire négative
Clearence de la créatinine 5.2 ml/24 h

TABLEAU N° III

ETUDE IMMUNOLOGIQUE

EXAMENS	RESULTATS
.Recherche d'antistreptolysine O	Négative
.Réaction de Waaler Rose	Négative
.Immunoélectrophorèse	Normale
.Recherche d'anticorps antinucléaire	Négative
.Immunofluorescence (sur PBR)	
-Sérum anti IgG (BERGER)	Dépot linéaire
-Sérum anti"strepto." (BACH)	Négatif
.Recherche d'anticorps antiMBG circulants par le test d'hémaglutination passive (BACH)	Positive
.Inhibition de la migration leucocytaire (MAHIEU)	
-par antigène MBG	Positive
-par pyramidon	Positive
-par aspirine	Positive

EVOLUTION OBSERVEE CHEZ NOTRE MALADE

EXAMENS	OCT. 7I	NOV.	JAN. 72	MARS	MAI 72	AVRIL 73
SANG						
Urée g/l	I.85		I.24		I.IO	0.60
Créatinine mg/l	97		3I		25	I9
Hématocrite %	34		25		3I	4I
CO_2 total mEq/l	22.5		23		24	26.5
Calcium mg/l	87		I02		I05	I00
URINES						
Urée g/24 h	7.0		I4		25	
Protéines g/24 h	2.6		0.37		0.36	0.I
Hématies / minute	MACR.		93000		6600	46000
CLEARENCE DE LA CREATININE ml/mn	5.2		I8		27	45
CALCIPARINE 0.I X 2		XXXX

PONCTIONS-BIOPSIES RENALES

PBR N°2 . MAI 1972

Microscopie optique

12 glomérules visibles
1/3ppain àcaacheter
1/3 lésion focale hyaline
1/3 normal
La prolifération extra-capillaire et les dépots de fibrine ont disparu.

Microscopie électronique

Dépot linéaire d'IgG sur toutes les MBG

PBR N°3 . AVRIL 1973

Microscopie optique

8 glomérules
3 normaux
1 pain à cacheter
2 kystiques
1 avec synéchies
Quelques zones d'atrophie tubulaire
Endartérite fibreuse des interlobulaires

Microscopie électronique

Dépot linéaire idem

II- Le diagnostic.

Le diagnostic de glomérulonephrite subaigüe extra capillaire ne fait aucun doute grâce à la ponction-biopsie rénale .on peut éliminer facilement :

-une nephropathie hypertensive

-une néphropathie diabétique

-une néphropathie lupique

-une périartérite noueuse, bien que la constatation d'une biopsie musculaire normale n'élimine pas formellement ce diagnostic, les lésions étant focales donc parfois non visibles sur un petit fragment de muscle. En effet l'évolution ultérieure confirme le résultat de la biopsie .

Le diagnostic de glomerulonéphrite par anticorps anti MBG est étayé par :

-la présence de dépôts linéaires d'IgG

-la découverte habituelle de ce type de néphropathie dans le cadre anatomo clinique des glomérulonéphrites prolifératives subaigües, ce qui est le cas ici .

-L'aspect clinique qui cadre bien avec le tableau décrit par G.B. [illegible] (18).

-surtout la présence d'anticorps anti-MBG circulants affirmés par la posivité du test d'hémagglutination passive (18)

-enfin, l'existence d'une immunité cellulaire contre la membrane basale glomérulaire, rendant compte de la posivité du test d'inhibition de la migration leucocytaire en présence d'antigènes de membrane basale glomérulaire (18).

Le tableau 6 ci-dessous montre bien que notre observation se place en dehors du syndrome de GOODPASTURE? Notons, en particulier, l'absence de toutes manifestation pulmonaire, tant clinique que radiologique. On peut dire à l'heure actuelle quelle est la signification de l'éosinophilie constaté dans plus de la moitié des cas, et dans notre observation. La normalité de l'activité du complément sérique (C 5), malgré le processus immunulogique, est retrouvée dans 87 des cas et n'est donc pas étonnante dans notre observation.Il faut souligner aussi que ,bien qu'absents ici, des anticorps antinucléaires sont retrouvés, à un titre faible il est vrai, dans ce types de glomérulonéphrites dans 30% des cas .

TABLEAU VI

Signes cliniques des glomerulonéphrites par anticorps antiM.B.G.

(d'après C.B. WILSON Réf. 24)

SIGNES CLINIQUES	GOODP +	GOODP. -	Notre cas
ANTECEDANTS MEDICAUX			
Hypertension	14 %	28 %	oui
Diabète	00 %	06 %	oui
SIGNES CLINIQUES			
Hémoptysic	72 %	00 %	non
Dyspnée	44 %	11 %	non
Hématurie macroscopique	41 %	44 %	oui
Oedeme	17 %	44 %	non
Pression artérielle diastolique :			
90 à 110 mm. Hg	57 %	53 %	oui
Plus de 110 mm. Hg	17 %	21 %	non
Signes physiques pulmonaires	47 %	16 %	non
EXAMENS DE LABORATOIRE			
Hématocrite inf à 31 %	100 %	83 %	limite
Polynucleaires sup. à 75 %	82 %	20 %	non
Eosinophiles sup. à 4 %	12 %	50 %	oui
Réticulocytes sup. à 1.5 %	82 %	67 %	oui
Culture Strepto positive (Gorge)	00 %	25 %	non
A.S L O. sup. à 250	05 %	29 %	non
Protéinurie	100 %	95 %	oui
Hématurie	100 %	95 %	oui
/ urée sanguine et / ou créatinine	90 %	90 %	oui
Glycémie sup. à 1.40 g/l	19 %	33 %	oui
Infiltrats pulmonaires bilatéraux	88 %	00 %	non
Chute du complément sérique	09 %	13 %	non
Anticorps antinucléaires (titre faible)	05 %	30 %	non
Désordres de la coagulation	20 %	17 %	non

GOODP.+ = Goodpasture
GOODP.- = G.N par anticorps antiM.B.G. sans "Goodpasture"

II- L'étiologie

Comme nous l'avons dit plus haut ,les facteurs déterminant l'apparition d'anticorps anti MBG sont très mal connus. Notre malade n'a pas été en contact prolongé avec des hydrocarbures (51),ne présente pas d'antécédent pulmonaire (24). La responsabilité d'un streptocoque (48,80) peut être écartée : ASLO négative ,pas de porte d'entrée, pas de fixation des globulines anti-stertotoxiques en immunofluorescence , pas d'inhibition de la migration , leucocytaire en présence d'antigène steptococcique (37).

Comme dans 6% des cas des glomérulonéphrites par anticorps anti MBG (Tableau 6); on constate l'existence d'un diabète dans le cas présent .Mais on voit mal par quel mécanisme un diabète récent et modéré (pas d'altération au fond d'oeil, pas de néphropathie diabètique)pourrait déclancher l'apparition de tels anticorps.

Evidemment, le fait frappant dans notre observation est la survenue de la glomérulonéphrite après un épisode allergique.Nous n'avons pas trouvé dans la littérarure de cas analogues (les nombreuses publications de glomérulo néphrites allergiques concernent des cas avec dépôt granuleux de complexes antigènes anticorps).L'allergie constatée ici est double :humorale (survenue immédiate des manifestations)et retardée(persistance prolongée de l'éruption après l'arrêt des drogues responsables, positivité de l'inhibition de la migration leucocytaire).A priori, la formule des drogues en cause (quinine, aspirine ,pyramidon et peut-être paracétamol) est loin de la formule biochimique des constituants de la membrane basale glomérulaire (14), ce qui élimine la possibilité d'une réaction croisée .Il faut alors imaginér la modification ou la découverte d'un antigène normal de la membrane base glomérulaire, ou même de la membrane basale épidermique. Malheureusement, il n'a pas été possible dans notre observation de rechercher un défaut d'IgG sur les biopsies de peau .

III- L'évolution

L'évolution satisfaisante observée chez notre malade est tout à fait remarquable .Dans la série de WILSON (84) qui regroupe 21 cas de glomérulonéphrites par anticorps anti maembrane basale sans GOODPASTURE, on peut en effet rescencer :

-18 cas (86 %) dont l'altération des fonctions rénales à nécessité la ninéphrectomie (sauf un cas) et le recours à l'hémodialyse, suivie de transplantation dans 15 cas .

-3 cas où les foctions rénales sont satisfaisantes. Mais un seul de ces malades a subit une étude immunologique complète ,l'élution où la recherche d'anticorps circulants étant négative ou non faite chez les deux autres ,faisant douter du diagnostic.

Chez notre malade, après 18 mois dévolution ,la protéinurie a disparu, l'hématurie a considérablement diminué, les fonctions rénales sont subnormales (Tableau 5) .

IV- Le traitement

Il reste à savoir si l'évolution favorable constatée est spontanée ou secondaire au traitement par l'HEPARINE.

Outre la participation du complément et l'afflût de polynucléaires qui en résulte ,un des nécanisme pathogènes par lesquels les réactions immunologiques entrainent des lésions glomérulaires peut être le dépôt de fibrine dans les glomérules .L'hypothèse de ce lien pathogènique découle d'un fait clinique classique :c'est dans les formes les plus sévères de glomérulonéphrites que l'on constate le plus souvent, dans les capillaires glomérulaires ,l'existence de dépôts de fibrine ou de substances proches .Ceci est particulièrement évident dans les glomérulonéphrites extracapillaires (55).

L'expérimentation (56) montre que ,à elle seule, une formation intravasculaire de fibrine chez le lapin peut créer des lésions vasculaires importantes. L'action de ces dépôts de fibrine peut être expliquée, d'une part ,par la phagocytose engendrée par la simple présence de fibrine (57), et d'autre part ,par l'"organisation" de type cicatriciel (56).Il semble bien que la formation des croissants épithéliaux soit la conséquence de la réponse de l'épithélium à la présence de fibrine (58) .

L'efficacité du traitement anticoagulant par la WARFARINE (58) ou par l'HEPARINE (59) dans la prévention de l'apparition des dépôts de fibrine et de la prolifération épithéliale est bien démontrée .Il faut souligner que dans ces expériences la réaction immunologique responsable poursuit son cours.Chez l'homme il est admis que le traitement anticoagulant doit être essayé dans les glomérulonéphrites rapidement évolutives (60), et les résultats actuels sont encourageants (61). Dans notre observation ,la constatation d'une prolifération extracapillaire avec dépôts de fibrine et la gravité initiale étaient de bons arguments en faveur de l'administration prolongée de CALCIPARINE .Ce traitement

../..

semble avoir prévenu la formation de nouveaux croissants .La prolifération extracapillaire et les dépôts de fibrine ont disparu, mais le dépôt linéaire d'IgC persiste, témoignant de la persistance du trouble immunologique initial, pouvant justifier un traitement immunodépresseur .Mais l'état clinique et biologique satisfaisant de la malade y font renoncer, étant donné les risques d'un tel traitement .

CONCLUSION

Les glomérulonéphrites immunologiques expérimentales sont de deux types :

- celles induites par le trappage au niveau des glomérules de complexes antigènes-anticorps circulants, type maladie sérique aiguë ou chronique, ou encore modèle de HEYMANN, toutes deux étant caractérisées par l'existence en immunofluorescence de dépôts granuleux d'IgG sur les MBG.
- celles provoquées par le dépôt sur les MBG, dépôt linéaire en immunofluorescence, d'anticorps anti MBG. Ces anticorps peuvent provenir d'un sérum néphrotoxique comme dans la néphrite de MASUGI, ou être fabriquéspar le sujet lui-même comme dans le modèle de HEYMANN.

Laréalité des glomérulonéphrites humaines par anticorps anti MBG peut être affirmée par plusieurs arguments :

- La constation en immunofluorescence sur les coupes de rein obtenues par PBR, de dépôts linéaires d'IgG et souvent de la fraction c'3 du comolément sur toutes les membranes basales glomérulaires ;
- l'existence d'anticorps anti MBGcirculants, affirméd par la positivité de l'hémagglutination passive ou par le transfert sur descoupe de reins normaux ;
- l'existence d'une immunité cellulaire anti MBG rendant compte de la positivité du test des rosettes ou surtout du test d'inhibition de la migration leucocytaire ;
- la haute affinité des anticorps anti MBG circulants ou élués du rein pathologique pour la membrane basale glomérulaire, recherchée par l'inhibition de l'hémagglutination passive ou par le transfert sur une coupe de reins normaux affirmé par l'immunofluorescence.

Les glomérulonéphrites humaines par anticorps anti MBG sont de deux types représentant 5% des GN aux Etats-Unis:

- le syndrome de GOODPASTURE, défini par l'association d'une GN rapidement évolutive, souvent focale, à des manifestations pulmonaires hémorragiques.

-certaines glomérulonéphrites subaigües prolifératives, endo ou extracapillaires, très rare en France .

Dans ce cadre ,nous avons pu observer et suivre pendant 18 mois un cas de glomérulonéphrite subaigüe extracapillaire .Outre sa rareté ; l'intérêt de cette observation réside dans deux points :

-la survenue de la GN au décours d'un accident allergique,assez sévère ,amène à soulever une nouvelle hypothèse étiologique, d'autant que dans la littérature l'étiologie de ces GN par anticorps anti MBG est remarquable par sa méconnaissance ,et que dans notre cas, une immunité retardée contre les drogues incriminées (ASPIRINES,QUININE, PYRAMIDON) a été objectivée par le test d'inhibition de la migration leucocytaire .

-l'évolution satisfaisante assez inhabituelle autorise à discuter l'efficacité du traitement anticoagulant par la CALCIPARINE qui a été poursuivi pendant 6 mois .

Références Bibliographiques

1 " Les glomérulonéphrites expérimentales"
F.J. Dixon , C. Wilson, L. Arnaudet.
Un actual. Nephrol/ de l'Hop. Necker 1971 Edt. Flammarion Paris.

2 " The pathogenesis of glomerulonephritis"
F.J. Dixon
Am. J. Med. 1968 - 44 - 493

3 " Sur le mode d'action de certains poisons rénaux "
J. Lindemann
Ann. Inst. Pasteur 1900 - 14 - 49

4 " Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxic BZW das hapatotoxin Zugleich ein Beitrah Zur Pathogenese der glomerulonephritis und der eklamptischen Leberkrankung."
L. Lasugi
Beitz Path Anat. 1[illegible] - 21 - [illegible]

5 " Expérimental glomerulonephritis immunelogical events and pethogenic méchanism."
M.R. Unanue et F.J. Dixon
adv. Immunal 1967 - 6 - 1

6 " Glomérulonephritis induced is sheep by injections of heterologous glomerular basement membrane and Freund's complet adjuvant."
M.I. Stebal/
J. Exp. Med. 1962 - 116 - 253

7 " Experimental allergie glomerulonephritis induced in the rabbit with heterologous renal antigens."
M.R. Unanue , F.J.Dixon
J. Exp. Med. 1967 - 125 - 149

8 " The induction of acute glomerulonephritis in rabbits with soluble antigens isolated from normal autologous heterologous urine."
Lerner (RA) et F.J. Dixon
J. Immulogie 1968 - 100 - 1277

9 Von Pirquet (CE) Allergy
Arch. Int. Med. 1911 - 7 - 259

10 " The pathogenesis of a laboratory model resembling the spestrum of human glomerulonephritis.
F.J. Dixon
J.Exp. Med. 1961 - 113 - 899

11 " Production of nephrotie syndrome in rats of Freund's adjuvants and rat kidney suspension."
M. Heymann, D.F. Harwood, S.G.F? Wilson and J.L.P. Hunter
Proceed Soc. Exp.Biol. Med. 1959 - 100 - 660

12 " Pathogenesis of the glomerulonephritis of the NZB/W mice
P. Lambert et F?J.Dixoh
J.Exp. Med. 1967 - 127 - 507

13 " Etude biochimique sur les membranes basales du rein normal."
N.A. Kefalides
in actual. Neph. Necker 1972 Edit. Flammarion Paris

14 " Etude biochimique des membranes basales glomerulaires pahtologiques."
P. Mahieu, J.J. Hinand, N. Husgens.
in act. Nephr. Hop. Necker 1972 Edt. Flammarion Paris.

15 " Isolation of glycopeptid antigenic site from kidney basement membrane."
P.Mathieu, M. Dardenne, J.F. Bach
Lancet, 1971 - 2 -913

16 " Basement membrane antigens in serum and urine".
J.J. Mc Phaul, F.J.Dixon
Transp. Proc. 1969 - 1 - 964

17 " Nephrotoxic serum nephritis in rats. Distribution and specifity of the antigens responsible for the production of nephrotoxic antibodies."
J.H. Baxter, H.C. Goodmand.
J.Exp. Med. 1956 - 104 - 467

18 " Detection of humond and Cell-Mediated immunity to kidney basement membranes in human renal diseases."
P. Lahieu, M. Dardenne, J.F. Bach.
Am. J. Mde. 1972 - 52 - 185

19 " Streptococcal glomerulonephritis. Isolaion and immunochemistry of soluble portion from type I2 nephritogenic streptococci and human glomeruli."
M.W. Laricowitz, C.F. Kanga-J.
J.Immunal I964 - 92 - 565

20 " Méthodologie de l'Immuno fluorescence."
B.Antoine, T. Neven et J. Berger.
J.Uro. Nephro. I969 - 75 - 249

2I " Application à la pbiologie rénale de la technique des anticorps couplés aux enzymes."
PH. Druet, B. Leloup, J. Bariety et G. Lagrue
Rev. Europ. Et. Clin. Biol. I970 - I5 - II9

22 " The value of immuno fluorescence in the study of human renal discose."
H.F. Mc Clusley
J.Exp. Med. I97I - I54 - 242

23 " Les glomerulopathies extramembraneuses. Etudes morphologique en misroscopie électronique, optique et en immunofluorescence."
J. Bariety, PH. Druet, PH. Loirat et G. Lagrue
Pathol. Biol. I970.

24 " Anti GBM antibodies induced glomerulonephritis."
J. Bariety et PH. Druet
Ann. Med. Int. I97I - I22 - 63

26 " Characterization of human anti GBM antibodies eluted from glomerulonephritic kidneys."
Mc Phaul, F.J. Dixon.
J. Clin. Invest. I970 - 49 - 308

27 "Détection of circulating antiglomerular basement membrane antibodies in humans."
AS. Markowitz, F.J. Tapaport.
Transpl. Proceed I970 - 3 - 4I7

28 " In vitro evidence for cellular hypersensitivity to glomerular basement membrane antigens in human glomerulophritis."
RE. Rocklin, E.J. Lewis, J.R. David
New Engl. J. Med. 1970 - 282 - 497

29 " Human lymphocyte migration as a parameter of hypersensitivity."
H. Soborg et G. Benoixen.
Acta. Med. Scand. 1967 - III - 247

30 " Inhibition of lenkocyte migration : an evaluations of this in vitro assay of delayed hypersensitivity in man to a soluble antigen."
SA Rosenberg, J.R. David
J. Immunal. 1970 - 105 - 1447

31 " The signifiance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza."
E.W. Goodpasture
Am. J. Med. Scien. 1919 - 158 - 863

32 " Goodpasture's syndrome. Areport of five ceses an review of the litterature."
A.J. Proskey and al.
Am. J. Med. 1970 - 48 - 162

33 " Immunofluorescence des glomerulonephrites."
J. Berger, H. Taneva et N. Hinglais.
in act. Nephro. de l'Hop. Necker 1971 p. 18 ed. Flammarion Paris.

34 " Immunology in renal disease. Diagnostic, prognostic, therapeutix and etiologic value and limitations."
Mc Intoschandal
Quart. J. Med. 1971 - II - 385

35 " Goodpasture's syndrome : cessation of pulmonary hemorrage after bilateral nephrectomy."
R.K. Haddock and al.
Ann. Internal. Med. 1967 - 67 - 1253

36 " Pulmonary hemorrage and glomerulonephritis. Report of six cases and study of the renal lesions by the fluorescent antibody technique and electron microscopy."

D.A. Ducan, KN Drummand, A. Michael, R.L. Vernier

37 " Rôle de l'immunité ahti MBG dans les glomérulonephrites humaines"
J.F. Bach, M. Dardenne, N. Hinglais, Ph. Mahieu.
in Act. Neph. Hop. Necker 1972 Edt. Flammarion Paris

38 " The presence of anti GBM antibodies in peripheral blood."
J.J Mc Phaul and F.J. Dixon
J. Immunal 1969 - 103 - 385

39 " The role of anti GBM antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis."
R.A. Lerner, R.J. Glassock, F.J. Dixon
J.Exp. Med. 1967 - 126 - 989

40 " Etude immunohistochimique de 29 biopsis rénales faites au cours du lupus érythenateux disseminé."
L. Mooel- Maroger, J.Ph. Mery, F. Delrieu, G. Richet.
J. Uro. Neph. 1971 - 77 - 7

41 " Variable patterns of immunoglobulis and complement deposition in the kidneys of patient with systenic lupus ceythematous."
D. Koffler, V. Agnello, T.J.Carr, P.G. Kunkel.
Am. J. Pathol. 1969 - 56 - 305

42 " The contribution of kidney transplantation to the study of glomerulonephritis. The recurrence of glomerulonephritis in renal transplants."
Transpl. Proceed 1969 - I - 194

43 " Rapidly progressive glomerulonephritis with linear fluorescence in a kidney transplant."
J.C. Gluckman, H. Beaufils, J. Berger, N. Hinglais, M.Legrain, R. Küss.
Clinical Nephrology 1973 - I - 40

44 " Fulminating progressive recurrent glomerulonephritis in a renal allograft."
Rosenfield and al.
Am.J. Med. 1970 - 49 - 563

45 " Transfer of ovine experimental allergic glomérulonephritis with serum."
R.A.Lerner, F.J. Dixon

46 " Good pasture's Syndrome. Trestment with nephrectomy and renal transplantation."
C.G. Halgrinson and al.
Arch. Surg. I97I (I03 - 2[illegible]

47 " Good pasture's syndrome. A clinico pathologie entity."
F.L. Benoit and al
Am. J. Med. I964 - 37 - 424

48 " Good pasture's syndrome associated with influenza A2 virus infection."
C.B. Wilson , Rc Smith
Ann. Int. Med. I972 - 76 - 9I

49 " Streptococcal sensitivity in chronic glomerulonephritis."
L.Dardenne, J.Zabriskie, J.F. Bach.
Lancet I972 - I5/I - I26

50 " The role of strptococci in human glomerulonephritis."
J. B. Zabriskie.
J.Exp. Med. I97I - I34 - I80

5I " Antiglomerular basement membrane antibody mediated glomerulonephritis associated with chronic exposure to hydrocarbon solvents."
G.J. Beirne, J.T. Brennant.
Arch. Environ Heth. (in Press.)

52 " Immediat or delayed nephritis in rats produced by duck anti-rat kidney sra."
MW Hasson and al
Arch. Path. I957 - 64 - I92

53 " Experimental glomerulonephritis. Studis on the interaction of nephrotoxic antibodies with tissue of the rat."
F.R. Unanue and F.J. Dixon
J.Exp. Med. I965 - I2I - 697

54 " Immunologic tissue injury mediated by neutrophific leukocytes."
In " Advahces in Imminologie" Ed. F.J.Dixon I968 Academic Press p. 97.

55 " A role of the polymorphonucleear leukocytes and complement in nephrotoxic nephritis."
C.G. Cochrane, E.R.Unanue, F.J.Dixon
J.Exp. Med. I965 - I22 - 99

56 " Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravasuler fibrin for mation."
P.Vassali and al.
Am. J. Phat. I963 - 43 - 579

57 " Localization colloidal substanees in vasular endoth eliomm : a mecanisme of tissue damage."
B. Benacerraf and al.
Am. J. Path. I964 - 45 - 653

58 - The pathogenic role of the coagulation process in rabbit Masugi nephritis."
P.Vassali, MT Mc Cluskeey.
Am. J. Path I964 - 45 - 653

59 " Protective action of heparin in experimental immune nephritis."
B. Halpern, P.Milliez and al
Nature I965 - 205 - 257

60 " The coagulation process and glomerular;disease."
P.Vassali, MT Mc Cluskey
Am. J. Med. I965 - 39 -I79

6I " Coagulation and renal disease (Editorial).
P. Kincaid-Smith
Kidney I972 - 2 - I03

P L A N

Pages

INTRODUCTION 1

LES GLOMERULONEPHRITES EXPERIMENTALES 2

I- Les glomérulonéphrites par anticorps anti MBG 2

1) GN par sérum néphrotoxique 2

2) GN par autoimmunité anti MBG 3

II- Les GN expérimentales par dépôt de complexes antigènes-anticorps 3

METHODES D'ETUDE DE L'IMMUNITE ANTI MBG 5

I- Structure biochimique et antigénique de la MBG 5

II-Méthodes cliniques d'étude de l'immunité MBG 6

1) Méthodes utilisant l'immunofluorescence 6

2) " de détection des anticorps anti MBG circulant. 6

3) " étudiant l'immunité cellulaire 7

ASPECTS CLINIQUES DES GLOMERULONEPHRITES HUMAINES PAR ANTICORPS ANTI MBG 9

I- Le syndrome de GOODPASTURE 9

II- Les GN par anticorps anti MBG, sans syndrome de GOODPASTURE 10

ROLE DES ANTICORPS ANTI MBG DANS LA PATHOGENIE DES GLOMERULONEPHRITES 12

I- Responsabilité des anticorps anti MBG 12

II- Stimulation antigénique déterminant l'apparition des anticorps anti MBG 13

III- Mécanismes médiateurs 14

OBSERVATION 16

DISCUSSION 23

I- LE Diagnostic 23

II-L'étiologie 25

III-L'évolution 25

IV-Le traitement 26

CONCLUSION 28

BIBLIOGRAPHIE 30

PLAN 37